STATISTISCHE UNTERSUCHUNGEN AN ADENOMEN DES KOLONS UND REKTUMS ALS PRÄKANZERÖSE VERÄNDERUNGEN AM DARM

Margaretha Maria Düwel

Diss.
München
1984

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. M. Eder

STATISTISCHE UNTERSUCHUNGEN AN ADENOMEN DES KOLONS UND REKTUMS ALS PRÄKANZERÖSE VERÄNDERUNGEN AM DARM

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Margaretha Maria Düwel, geb. Maier

aus
Donauwörth

Jahr
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. M. Eder
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	27.11.1984

DISSERTATIONS · UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
1.	Bedeutung der Adenome	1
2.	Klassifikation	2
3.	Pathogenese	3
4.	Histologie und Zytologie	3
II.	PROBLEMSTELLUNG	5
III.	MATERIAL UND METHODEN	6
IV.	ERGEBNISSE	8
1.	Häufigkeit	8
2.	Atypie	8
3.	Größe	10
4.	Lokalisation	18
5.	Malignitätsrate	20
V.	DISKUSSION	22
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	50
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	52

EINLEITUNG

Adenome des Dickdarms sind im Schrifttum seit langem bekannt. Wurden sie früher zufällig bei Operationen oder Autopsien aufgefunden, so können sie heute durch die Verbesserung medizinischer Technik, vor allem durch rektosigmoidale Endoskopie bzw. Koloskopie sowie Röntgenuntersuchung im Doppelkontrastverfahren, erfaßt werden.

Die Frage nach der Bedeutung der Adenome stand seit jeher in großem Interesse. Besondere Aufmerksamkeit erreichten sie, als sehr bald eine mögliche Beziehung zum Dickdarmkarzinom herausgestellt wurde (13).
Bereits 1891 postulierte BARDENHEUER (3) die Möglichkeit der malignen Entartung des Adenoms. Die darüber entfachte Diskussion führte in den folgenden Jahrzehnten zu gegensätzlichen Auffassungen über die Rolle des Adenoms als potentiellen Krebsvorläufer (52, 47, 24). Erst sehr viel später befaßte man sich auch in der anglo-amerikanischen Literatur intensiv mit dieser Thematik, aber auch dort blieben die Meinungen geteilt (4).
Der wesentliche Grund für die kontroverse Haltung bei der Einschätzung der Dickdarmadenome lag wohl darin, daß keine einheitlichen und objektiven Kriterien vorlagen, die ein Adenom eindeutig als maligne einstufen konnten.

Die von SWINTON und WARREN (55) als wichtig angesehenen histomorphologischen Eigenschaften wie Unregelmäßigkeiten des Drüsenepithels und anaplastische Zellveränderungen als alleinigen Hinweis auf ein beginnendes Karzinom in einem Adenom konnten nach ORTMAYER (49) aufgrund der subjektiven Beurteilungsmöglichkeit dieser beiden Kriterien nicht genügen. Von GRINNELL und LANE (30) wurde deshalb der Durchbruch von neoplastischem Epithelgewebe durch die Muscularis mucosae als objektives und bestes Merkmal für Malignität

vorgeschlagen, wobei jedoch eine pseudokarzinomatöse Invasion deutlich von einem infiltrativen Wachstum unterschieden werden mußte (57, 21, 45, 29, 19).
Obwohl im Schrifttum immer wieder darauf hingewiesen wurde, daß dieses von GRINNELL et al. (30) geforderte Kriterium als Schranke zwischen benigne und maligne anzusehen ist (5, 43, 22), wobei offensichtlich unbeachtet geblieben war, daß bereits FEYRTER (24) Jahrzehnte vorher eine gleichartige Auffassung vertreten hatte, so bildete dies erst 1976 durch die Empfehlung der WHO (44) die Grundlage für eine einheitliche Beurteilung.

Gleichzeitig wurde durch die Weltgesundheitsorganisation eine erhebliche Verbesserung in der Nomenklatur der Dickdarmadenome erreicht.
Adenome, früher als neoplastische Polypen bezeichnet, sind nach der Definition der WHO zur Klassifizierung der intestinalen Tumoren unter den epithelialen Tumoren benigne gestielte oder sessile Neoplasien des Drüsenepithels mit verschiedenen Atypiegraden.

Die Vielfalt der Beschreibungen der bekannten histologischen Bautypen erforderte ebenfalls eine einheitliche Terminologie.
Unter dem Begriff des tubulären Adenoms werden deshalb bis dahin gebräuchliche Bezeichnungen wie adenomatöser Polyp, drüsiges Adenom, einfaches Adenom u. ä. zusammengefaßt. Gemäß der WHO-Klassifikation besteht dieser Adenomtyp "vorrangig aus verzweigten Drüsenschläuchen, die in die Lamina propria eingebettet oder von ihr umgeben sind". Das Adenom ist "gewöhnlich gestielt, kann aber auch sessil und gelegentlich sehr groß sein" (44).
Das villöse Adenom, sonst häufig villöser Polyp, villöses Papillom (41), Zottentumor oder papilläres Adenom (48) genannt, "setzt sich aus spitzen oder stumpfen fingerförmigen Fortsätzen der Lamina propria zusammen, die von einem Epithel bedeckt werden, das bis zur Muscularis mucosae

hinunter reicht. Manchmal wird eine übermäßige Schleimbildung beobachtet. Dieser Typ ist häufiger sessil als gestielt und kann einen großen Oberflächenbereich bedecken" (44).
Große Verständigungsschwierigkeiten gab es vor allem um das tubulo-villöse Adenom. Beschrieben als adeno-villöser Polyp, semipapilläres Adenom (48), villoglanduläres Adenom, jedoch gleichfalls auch als papilläres Adenom (41, 43), brachte es mit sich, daß vergleichende Untersuchungen verschiedener Autoren sehr schwer durchzuführen waren. Die WHO-Kommission charakterisiert nun diesen Mischtyp als "ein Adenom mit sowohl tubulären als auch villösen Strukturen oder eine Erscheinungsform, die zwischen tubulär und villös liegt. Sie kann sessil oder gestielt sein." (44)

Obwohl diese drei histologischen Bautypen ein sehr unterschiedliches morphologisches Bild bieten, von MORSON und DAWSON (43) jedoch nur als "Variation über ein einziges Thema" bezeichnet, beruht deren Entstehung nachweislich auf denselben Pathomechanismen, nämlich auf der Störung der physiologischen Zellerneuerungsvorgänge und Differenzierungsprozesse in der Schleimhaut (60, 59, 58). Es wird daher die Meinung vertreten, daß es sich bei den verschiedenen Adenomformen im Grunde genommen um histologische Varianten desselben neoplastischen Prozesses handelt (26, 56, 37).

Als weitere Gemeinsamkeit der Adenomformen gelten bestimmte zytologische Veränderungen, die den Begriff der Atypie tragen. Je nach dem Ausmaß der Zellatypie, gering, mäßig oder schwer, läßt sich ein Adenom neben der Bestimmung des Bautyps zusätzlich kennzeichnen.
Bereits ORRINGER et al. (48) beschreiben in ihrem Untersuchungsbericht über villöse Kolon- und Rektumadenome leichte, mittlere und auffällige Atypien. Die nähere Erläuterung dazu stimmt im wesentlichen mit der ausführlichen Schilderung epithelialer Atypiegrade bei MUTO et al. (46) überein, deren Inhalt von der WHO zur Beurteilung von Adenomen übernommen wurde.

MUTO et al. (46), wie auch schon ORRINGER et al. (48) gehen dabei davon aus, daß das Adenom per se bereits eine geringe Atypie besitzt. Diese äußert sich als Vergrößerung der Zellkerne mit gleichzeitiger Hyperchromatizität und einer gewissen Verschiebung der Zellkernanordnung, wobei ein Verlust der Kernpolarität jedoch minimal ist. Ferner "besteht eine geringfügige Zunahme der Mitoserate und eine leicht verringerte Schleimsekretion. Drüsenschläuche und Zotten zeigen dabei aber eine regelrechte Struktur." (46)

Dagegen "ist eine schwere Atypie immer von beträchtlichen Strukturunregelmäßigkeiten des histologischen Bautyps bestimmt: Angehende Sekundärdrüsenbildung, Verzweigung innerhalb einzelner Drüsen, sowie Rücken-an-Rücken-Stellung von Drüsenschläuchen. Was die Schleimbildung angeht, so ist sie entweder sehr gering oder fehlt überhaupt. Die Zellkerne sind groß, pleomorph und hyperchromatisch, auffällig gruppiert und ohne polare Anordnung. Unter den zahlreich auftretenden Mitoseformen lassen sich auch abnorme Figuren erkennen." (46) Besonders hervorzuheben ist außerdem, daß nach dem Vorschlag von MUTO et al. (46) auch die bis dahin als fokales Karzinom oder Carcinoma-in-situ geltenden Veränderungen als schwere Atypie zu betrachten sind, wenn kein invasives Vordringen über die Muscularis mucosae hinaus stattgefunden hat.
Schließlich "zeigt eine mäßige Atypie ein Aussehen, das zwischen diesen beiden Extremen der geringen und der schweren Atypie liegt". (46)

Diese Ausführungen tragen wesentlich dazu bei, die Beurteilungsmöglichkeiten der Dickdarmadenome zu erleichtern. Es ist damit eine Voraussetzung geschaffen worden, genauere Untersuchungsreihen durchzuführen und die Bedeutung der Adenome als prämaligne Veränderungen besser herauszustellen.

PROBLEMSTELLUNG

Die zu erhebenden statistischen Untersuchungen am Pathologischen Institut der Universität München sollen mit anderen Untersuchungsreihen in der Literatur verglichen werden.
Dabei soll auf die Problematik der Erstellung solcher Statistiken sowie die Schwierigkeiten der Vergleichbarkeit verschiedener Arbeiten eingegangen werden.

MATERIAL UND METHODEN

Die statistischen Untersuchungen, die anhand von morphologischen, histologischen und zytologischen Kriterien vorgenommen wurden, beziehen sich in der vorliegenden Arbeit auf ein Einsendungsgut von 12 918 kolorektalen Gewebsproben, die dem Pathologischen Institut der Universität München in der Zeit vom 24.11.1974 - 19.1.1979 zur Begutachtung vorgelegt wurden.

Aus diesem Untersuchungsmaterial konnten 1 932 (15,0 %) Karzinome, 122 (0,9 %) Karzinome auf dem Boden von Adenomen und 2 747 (21,3 %) Adenome ermittelt werden.
Den Gegenstand der nachfolgenden Studien bilden die Adenome, sowie von Adenomen ausgehende Karzinome.

Das Untersuchungsgut besteht zum großen Teil (86,2 %) aus endoskopischen Polypektomien, zum anderen aus Operationspräparaten (13,8 %).
Die heterogene Zusammensetzung des klinischen Krankenguts erklärt sich aus der Tatsache, daß Anträge auf histologische Beurteilung von unterschiedlichen medizinischen Versorgungseinrichtungen stammen, nämlich einerseits von Privatpraxen und kleineren Krankenanstalten, andererseits von gastroenterologischen Schwerpunktzentren und großen Krankenhäusern einschließlich der Universitätskliniken.

Die histologische Aufarbeitung des zu untersuchenden Materials erfolgte in den bekannten Techniken, eingeschlossen die Anfertigung von Stufenschnitten. Anschließend wurden die Präparate wie üblich HE-gefärbt und mikroskopisch begutachtet.

Bei der Größenfeststellung der Adenome beruhen die Angaben sowohl auf den Aussagen der Kliniker als auch der Pathologen. Zur Auswertung kamen dabei lediglich 1 052 Adenome, da bei den übrigen Fällen keine genauen Angaben vorlagen.

Die Klassifizierung der Adenome wurde, wie oben beschrieben, nach der WHO-Einteilung in tubuläre, villöse und tubulo-villöse Bautypen vorgenommen.
Weiterhin ergab sich eine Einstufung der drei Wachstumsformen je nach Ausprägung ihrer epithelialen Veränderungen in eine geringe, mäßige und schwere Atypie.

In der Aufzählung der Karzinome sind ausnahmslos solche Fälle enthalten, in denen neoplastisches Gewebe eindeutig über die Muscularis mucosae vorgedrungen ist und keinerlei in Beziehung stehende Adenomstrukturen nachweisbar waren.

ERGEBNISSE

Bei den vorliegenden Ergebnissen wurden die Adenome unter dem Gesichtspunkt der Häufigkeitsverteilung, Atypie, Größe, Lokalisation und Malignitätsrate betrachtet.

Häufigkeitsverteilung

Bei der Untersuchung von 2 747 Adenomen konnte die Mehrzahl, nämlich 57,3 %, dem tubulären Bautyp zugeordnet werden. Etwa ein Viertel aller Adenome, 25,2 %, entsprachen einer tubulo-villösen Struktur, während die kleinste Gruppe mit 17,5 % das villöse Adenom bildete (Tab. 1).

Tabelle 1:

Relative Häufigkeit der einzelnen Adenomtypen

	n	%
Tubuläres Adenom	1573	57,3
Tubulo-villöses Adenom	693	25,2
Villöses Adenom	481	17,5
Total	2747	100,0

Atypie

Beurteilt man Adenome nach ihren zytologischen Veränderungen, so ergeben sich unterschiedlich ausgeprägte Zellatypien des Oberflächenepithels.
Die geringgradige Atypie steht bei weitem im Vordergrund. Sie findet sich in über 80 % der untersuchten Adenome. Einen mäßigen Atypiegrad zeigen ca. 11 %, und schwere Atypie läßt sich bei etwa 5 % dieser gutartigen Neoplasien nachweisen (Tab. 2).

Tabelle 2:

Häufigkeit der einzelnen Atypiegrade bei Adenomen

	n	%
geringe Atypie	2300	83,7
mäßige Atypie	298	10,9
schwere Atypie	149	5,4
Total	2747	100,0

Nach Aufgliederung der Adenome in ihre jeweiligen Strukturtypen läßt sich in Tab. 3 die Verteilung der einzelnen Atypiegrade genauer betrachten.

Tabelle 3:

Relative Häufigkeit verschiedener Atypiegrade der einzelnen Adenomtypen

Adenomtyp	Atypie gering		Atypie mäßig		Atypie schwer	
	n	%	n	%	n	%
Tubuläres Adenom 1573 = 100 %	1413	89,8	119	7,6	41	2,6
Tubulo-villöses Adenom 693 = 100 %	530	76,5	105	15,1	58	8,4
Villöses Adenom 481 = 100 %	357	74,2	74	15,4	50	10,4

Obwohl eine geringfügige Atypie bei allen drei Wachstumsformen am häufigsten zu verzeichnen ist, nimmt der prozentuale Anteil der mäßigen und vor allem der schweren Atypie vom tubulären über das tubulo-villöse und villöse Adenom sichtbar zu, während die leichten Epithelveränderungen relativ abnehmen.

Größe

Eine Aufschlüsselung nach der Größe erfolgte an 1 052 Adenomen (Tab. 4), bei den übrigen fehlte die Größenangabe.

In der Gruppe der tubulären Adenome weisen 55,7 % eine Größe bis zu 1 cm Ø auf; im Bereich zwischen 1 und 3 cm Ø befinden sich 39,5 % und nur 4,8 % dieser Adenomformen sind größer als 3 cm im Ø.
Dagegen fallen in den Bereich bis 1 cm Ø nur knapp 25 % aller tubulo-villösen Adenome, während ca. 75 % bereits größer als 1 cm im Ø sind, davon nahezu 62 % zwischen 1 und 3 cm im Ø.
Unter den villösen Adenomen entfallen nur noch etwa 19 % auf eine Größe bis zu 1 cm Ø, dagegen messen über 80 % mehr als 1 cm im Ø, darunter sogar ca. 27 % größer als 3 cm im Ø.

Tabelle 4:

Beziehung zwischen Adenomtyp und Größe

	Größe		
Adenomtyp	Ø - 5mm	Ø 6 - 10mm	Ø - 10mm
Tubuläres Adenom Total: 484	82	188	270 ≙ 55,7%
Tub.-vill. Adenom Total: 330	18	64	82 ≙ 24,9%
Villöses Adenom Total: 238	7	38	45 ≙ 18,9%

Fortsetzung von Tabelle 4:

	Größe				
Adenomtyp	Ø11-15mm	Ø16-20mm	Ø21-25mm	Ø26-30mm	Ø 11-30mm
Tubuläres Adenom Total: 484	81	62	35	13	191≙39,5%
Tub.-vill. Adenom Total: 330	68	50	59	26	203≙61,5%
Villöses Adenom Total: 238	42	32	31	23	128≙53,8%

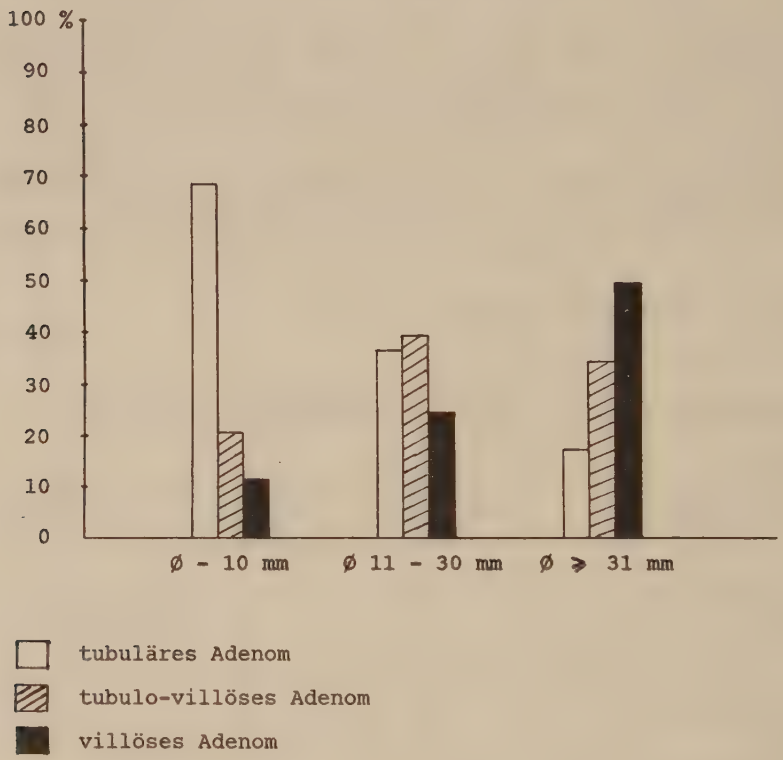
Fortsetzung von Tabelle 4:

	Größe		
Adenomtyp	Ø 31 - 40 mm	Ø > 41mm	Ø > 31mm
Tubuläres Adenom Total: 484	11	12	23 ≙ 4,8%
Tub.-vill. Adenom Total: 330	22	23	45 ≙ 13,6%
Villöses Adenom Total: 238	31	34	65 ≙ 27,3%

Der mittlere Durchmesser eines Adenoms nimmt somit in der Reihenfolge tubulär - tubulo-villös - villös relativ zu, wie in Abb. 1 zu erkennen ist.

Abbildung 1:

Größenverhältnisse bezüglich der Adenomformen



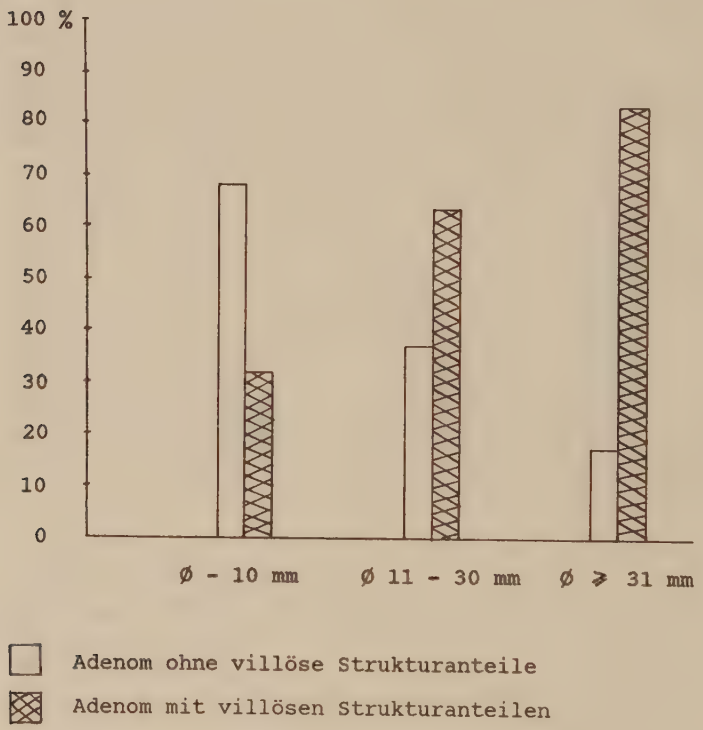
Unter den drei Adenomformen im Größenbereich bis 10 mm Ø dominiert deutlich das tubuläre Adenom mit 68,0 % bei einer Gesamtzahl von 397 Adenomen dieser Größenordnung. Das tubulo-villöse Adenom ist mit 20,7 % und das villöse Adenom nur mit 11,3 % vertreten.

Bei einem Durchmesser von 11 mm bis 30 mm überwiegt bereits die tubulo-villöse Form mit 38,9 % bei 522 Adenomen dieser Größe. Der prozentuale Anteil der tubulären Adenome ist auf 36,6 % gesunken, während ein Anstieg der villösen Adenome auf 24,5 % zu bemerken ist.
Die bedeutendste Gruppe im Größenbereich ⩾ 31 mm Ø stellt der villöse Bautyp, nämlich 48,9 %, bei 133 Adenomen entsprechender Größe. Für das tubulo-villöse Adenom sind noch 33,8 %, für das tubuläre jedoch lediglich 17,3 % dieses Durchmessers zu verzeichnen.

Faßt man tubulo-villöse und villöse Adenome aus Abb. 1 zusammen, so läßt sich mit zunehmendem Durchmesser eines Adenoms deutlich ein Ansteigen villöser Strukturelemente aufzeigen (Abb. 2).

Abbildung 2:

Korrelation von Größe und villösen Strukturanteilen bei Adenomen



Die Größe des Adenoms ist weiterhin für die Ausprägung des einzelnen Atypiegrades von entscheidender Bedeutung.

Wie aus Tab. 5 zu ersehen ist, steigt der Prozentsatz mäßiger und schwerer Atypien mit zunehmender Größe des Adenoms, während geringe Atypien entsprechend abnehmen.

Tabelle 5:

Relative Häufigkeit von Atypiegraden im Verhältnis zur Größe

Größe	Atypie gering		Atypie mäßig		Atypie schwer	
	n	%	n	%	n	%
Ø - 10 mm 397 ≙ 100 %	348	87,6	36	9,1	13	3,3
Ø 11 - 30 mm 522 ≙ 100 %	411	78,7	72	13,8	39	7,5
Ø ➢ 31 mm 133 ≙ 100 %	93	69,9	25	18,8	15	11,3

Somit sind geringe Atypien bei zunehmendem Durchmesser in sinkendem Maße festzustellen. Bei einer Größe bis zu 10 mm Ø stehen 87,6 % der Adenome einem Prozentanteil von 78,7 mit einem Ø von 11 - 30 mm gegenüber; bei einem Ø von mehr als 30 mm liegen nur noch 69,9 % der Adenome in diesem Bereich. In einer Größenordnung bis zu 10 mm Ø finden sich 9,1 % der Adenome mit mäßiger Atypie, bei einem Durchmesser von 11 - 30 mm bereits 13,8 % und bei einem Ø größer als 30 mm 18,8 %.
Bei schwerer Atypie beträgt die prozentuale Verteilung der Adenome auf die einzelnen Größenbereiche 3,3 % bis 10 mm Ø, 7,5 % von 11 - 30 mm Ø und 11,3 % größer als 30 mm im Ø.

Tab. 6 a - c schlüsselt Tab. 5 weiter auf.
Das Verhältnis Atypiegrad zu Größe wird an den einzelnen Bautypen der Adenome aufgezeigt.

Tabelle 6 a - c:

Relative Häufigkeit von Atypiegraden im Verhältnis zur Größe unter Berücksichtigung histologischer Bautypen

a. Tubuläres Adenom

Größe	Atypie gering		Atypie mäßig		Atypie schwer	
	n	%	n	%	n	%
Ø - 10 mm 270 ≙ 100 %	248	91,9	17	6,3	5	1,8
Ø 11 - 30 mm 191 ≙ 100 %	160	83,8	22	11,5	9	4,7
Ø ≥ 31 mm 23 ≙ 100 %	18	78,3	4	17,4	1	4,3

b. Tubulo-villöses Adenom

Größe	Atypie gering		Atypie mäßig		Atypie schwer	
	n	%	n	%	n	%
Ø - 10 mm 82 ≙ 100 %	66	80,5	11	13,4	5	6,1
Ø 11 - 30 mm 203 ≙ 100 %	154	75,9	30	14,8	19	9,3
Ø ≥ 31 mm 45 ≙ 100 %	27	60,0	9	20,0	9	20,0

c. Villöses Adenom

Größe	Atypie gering		Atypie mäßig		Atypie schwer	
	n	%	n	%	n	%
Ø - 10 mm 45 ≙ 100 %	34	75,5	8	17,8	3	6,7
Ø 11 - 30 mm 128 ≙ 100 %	97	75,8	20	15,6	11	8,6
Ø ⩾ 31 mm 65 ≙ 100 %	48	73,8	12	18,5	5	7,7

Tab. 6 a - c zeigt deutlich, daß die Korrelation zwischen Atypiegrad und Größe vom histologischen Bautyp beeinflußt wird.
Somit scheint ein entsprechender Strukturtyp die Voraussetzung für eine mehr oder weniger rasch zunehmende Größenentwicklung zu bieten, sowie der Atypiegrad wiederum vorrangig von der Adenomgröße geprägt zu sein scheint.

Weiterhin ist ersichtlich, daß, obwohl das tubuläre Adenom die Gruppe mit der größten Fallzahl darstellt, nämlich 484 Adenome, der absolute wie der relative Anteil von großen Adenomen den geringsten Anteil unter den drei Vergleichsgruppen einnimmt. Große Adenome, ⩾ 31 mm Ø, fallen jedoch wie erwartet prozentual relativ häufig unter einen höheren Atypiegrad.
Beim tubulo-villösen Adenom wirken offenbar im Bereich bis 30 mm Ø sowohl Größe als auch Bautyp auf die Ausprägung des Atypiegrades gleichermaßen ein. Mäßige und schwere Atypien sind daher in diesem Bereich vergleichsweise häufiger als beim tubulären Adenom. Ab einer gewissen Adenomgröße scheint allerdings der Bautyp eine weitere Größenzunahme positiv zu beeinflussen. Relativ häufige Atypiegrade von mäßigem und schwerem Erscheinungsbild lassen sich wohl auf den Anteil

der villösen Strukturelemente beim Mischtyp zurückführen, besonders im Größenbereich von ≥ 31 mm Ø.
Weniger gewichtig scheint eine Größenzunahme für die Manifestation des Atypiegrades beim villösen Adenom. Es erfolgt keine wesentliche Änderung des jeweiligen Atypiegrades bei zunehmendem Durchmesser des Adenoms.
Daraus läßt sich vermuten, daß dem relativ raschen Wachstum dieser Adenomform der villöse Baucharakter als entscheidender Faktor zugrunde liegt. Obwohl also diese Adenomgruppe mit der kleinsten Gesamtfallzahl, nämlich 238 Fälle, unter den übrigen vertreten ist, stellt sie prozentual das bedeutendste Kontingent an großen Adenomen.

Lokalisation

Eine Häufigkeitsverteilung an den verschiedenen anatomischen Darmabschnitten wurde an 2 487 Adenomen vorgenommen (Tab. 7). 260 Fälle des Untersuchungsgutes (= 9,5 % des Gesamtmaterials) konnten wegen fehlender Angaben nicht ausgewertet werden.

Tabelle 7:

Relative Häufigkeitsverteilung der Adenome an den einzelnen Darmabschnitten

	n	%
Rektum	1699	68,3
Sigma	429	17,3
Colon descendens	123	5,0
Colon transversum	115	4,6
Colon ascendens	68	2,7
Coecum	53	2,1
Total	2487	100,0

Es liegt in der Natur des Untersuchungsgutes, daß die Lokalisation der Adenome im Rektum und Sigma bedeutend überwiegen, da Koloskopien sowie Operationspräparate im Verhältnis zu Rektosigmoidoskopien den bedeutend geringeren Anteil darstellen.
So sind etwa 85 % aller Adenome im Rektosigmoidalbereich aufzufinden, ca. 10 % im mittleren Kolonbereich und rund 5 % im oberen Kolonanteil (Abb. 3).

Abbildung 3:

Häufigkeitsverteilung der Adenome am Darm graphisch dargestellt

Bei der Aufgliederung der einzelnen Adenome in ihre unterschiedlichen Bautypen läßt sich gegenüber Abb. 3 nur eine geringfügige Veränderung bei der Häufigkeitsverteilung in den einzelnen Darmabschnitten herauslesen.

Das tubulo-villöse und mehr noch das villöse Adenom sind in den unteren Darmsegmenten in etwas höherem Maße vertreten als das tubuläre Adenom, während die genannten Adenome in den oberen Darmbereichen weniger häufig anzutreffen sind als das tubuläre Adenom (Tab. 8).

Tabelle 8:

Lokalisation der verschiedenen Adenomtypen am Darm

Lokalisation	Tubuläres Adenom		Tub.-vill. Adenom		Villöses Adenom	
	n	%	n	%	n	%
Rektum	951	66,0	423	69,8	325	74,0
Sigma	248	17,2	112	18,5	69	15,7
Colon descendens	79	5,5	26	4,3	18	4,1
Colon transversum	78	5,4	22	3,6	15	3,4
Colon ascendens	51	3,5	12	2,0	5	1,2
Coecum	35	2,4	11	1,8	7	1,6
Total	1442	100,0	606	100,0	439	100,0
ohne Angabe	131		87		42	

Malignitätsrate

Neben den gutartigen neoplastischen Veränderungen mit verschiedenen Atypiegraden ließen sich auch Adenome finden, deren atypisches Epithel eindeutig durch die Muscularis mucosae in die Submucosa infiltriert war und damit per definitionem als Karzinome auf dem Boden von Adenomen zu gelten haben (Tab. 9).

Tabelle 9:

Karzinome auf dem Boden einzelner Adenomformen

Adenomtyp	Karzinome
	n
Tubuläres Adenom	21
Tubulo-villöses Adenom	39
Villöses Adenom	62
Total	122

Adenomreste und Karzinom sind dabei in so enger räumlicher Beziehung zueinander nachweisbar, daß die Entwicklung des Karzinoms aus dem Adenom heraus angenommen werden darf.
Es ergibt sich damit in unserem Untersuchungsgut eine Malignitätsrate von 4,3 %.

DISKUSSION

Die solitären Dickdarmadenome gelten heute allgemein neben der familiären Polypose, der Colitis ulcerosa und dem Morbus Crohn als Präkanzerosen im Bereich des Dickdarms.
Das kolorektale Karzinom zählt mit zu den häufigsten Krebssterbefällen in der Bundesrepublik Deutschland. Die gegenwärtige Verteilung dieser Todesfälle zeigt bei der Frau den Dickdarm- bzw. Brustdrüsenkrebs abwechselnd an erster bzw. zweiter Stelle; beim Mann nimmt das Dickdarmkarzinom konstant den zweiten Rang nach dem Bronchialkarzinom ein, welches prozentual annähernd doppelt so häufig in der Mortalitätsstatistik angegeben wird wie das Dickdarmkarzinom.
Das Erkrankungsrisiko beträgt in der Normalbevölkerung ca. 5 % und entspricht damit etwa der Erkrankungshäufigkeit des Diabetes. Die Inzidenz nimmt mit steigendem Alter zu und erreicht bei Frauen im 5. und bei Männern im 6. Lebensjahrzehnt ihren Häufigkeitsgipfel.
Pathogenetisch werden die veränderten Lebens- und Ernährungsgewohnheiten in den westlichen Industrieländern mit hohem Lebensstandard sowie die gesteigerte Lebenserwartung im wesentlichen für die ständig zunehmende Zahl von Dickdarmkarzinomen verantwortlich gemacht.
So zeigen Untersuchungen über die Mutagenität in den Faeces bei Populationen mit unterschiedlichen Ernährungsweisen, daß dem erhöhten Konsum von tierischen Fetten und Eiweißen sowie die Abnahme des Fasergehaltes in der Nahrung wahrscheinlich eine wichtige Bedeutung bei der Entstehung der Darmkrebse zukommt (51, 63). Schlackenarme Kost mit verzögerter Darmpassage bedeutet wahrscheinlich einen verlängerten Kontakt mit von in der Nahrung enthaltenen Kanzerogenen mit der Darmwand (6) bzw. krebserregenden Substanzen, die aufgrund fett- und proteinreicher Ernährung im Stoffwechsel entstehen (36). Die bevorzugte Lokalisation von kolorektalen Karzinomen bzw. Adenomen in Darmabschnitten mit längerer Kotverweildauer, wie Rektum und Sigma, könnte ein Hinweis dafür sein (31).

Gleichzeitig besagen Untersuchungen von BURKITT (7), daß die sich ballaststoffreich ernährende Bevölkerung Zentralafrikas und Südostasiens nur eine relativ geringe Erkrankungshäufigkeit an Darmkrebs sowie auch an Adenomen aufweist.

Es hat sich dabei außerdem gezeigt, daß zwischen der Inzidenz des Dickdarmkarzinoms und der Verbreitung der Dickdarmadenome eine enge positive Korrelation besteht (11).
Die bereits lange vorhandene Vermutung über einen Zusammenhang von Karzinom und Adenom (3, 13) läßt sich durch verschiedene Studien bestätigen, die in bis zu 40 % aller Krebsoperationen im Kolon- und Rektumbereich gleichzeitig eines oder mehrere Adenome angeben (34, 2, 43).
BUSSEY et al. (8) berichten, daß die Erkrankungsziffer von Patienten mit bereits operiertem Tumor für ein weiteres Malignom doppelt so hoch ist wie von Patienten ohne begleitende Adenome.
Aus Untersuchungen an Obduktionsgut ist bekannt, daß vor allem in hohen Lebensaltersstufen sogar in bis zu 60 % der Fälle Adenome mit Karzinomen vergesellschaftet sind (33).
Es lag daher die Schlußfolgerung nahe, daß zumindest der überwiegende Teil der Dickdarmkarzinome aus vorbestehenden Adenomen entstanden sein mußte. Den Beweis dafür sahen MUTO et al. (46) darin, daß eindeutig gutartige Adenomstrukturen in bereits invasiven Karzinomen vorhanden waren. Der Anteil von benignem Gewebe ist dabei abhängig vom Ausmaß der Tumorausbreitung in der Darmwand. Je weiter das Karzinom in seinem Tiefenwachstum fortgeschritten ist, um so mehr ist die vormalige Adenomstruktur zerstört bzw. in bösartiges Gewebe umgewandelt (40, 23). Die Ergebnisse von MORSON (40) zeigen, daß Karzinome, deren Infiltration bis in die Submucosa reichte, in 56,6 % der Fälle noch Adenomstrukturen besaßen. War Karzinomgewebe bereits bis in die Muscularis propria vorgedrungen, konnte nur bei 18,3 % der Fälle und bei durchbrochener Darmwand noch bei 7,6 % der Fälle adenomatöses Gewebe festgestellt werden.

Die sogenannte Adenom-Karzinom-Sequenz (38, 50) wird weiterhin durch tierexperimentelle Untersuchungen entscheidend gestützt (61, 59, 10, 25).
Nach Gabe einer karzinogenen Substanz, wie z. B. Dimethylhydrazin, ist es möglich, ab der 4. Woche eine Hyperplasie der Schleimhaut, ab der 15. Woche ein Carcinoma-in-situ und ab der 20. Woche ein invasives Karzinom zu beobachten (25).

Da die Adenome unter den eingangs erwähnten Präkanzerosen des Dickdarms bei weitem die zahlenmäßig bedeutendste Gruppe darstellen, muß ihnen besondere Aufmerksamkeit zukommen. Dabei besteht das eigentliche Problem, wie MORSON (39) betont, darin, welche von den zahlreich vorhandenen Adenomen nun maligne entarten und weshalb diese Veränderung eintritt.

Eine wesentliche Rolle für die beginnende Entartung eines Adenoms spielt nach übereinstimmender Auffassung in der Literatur der histologische Bautyp. Eine Einteilung der Adenome in ihre Wachstumsformen ist deshalb zunächst sinnvoll.
Der auf diese Weise erhaltene Einblick in das zur Verfügung stehende Untersuchungsgut aus dem die einzelnen Adenomgruppen zu weiteren Studien hervorgehen, ermöglicht außerdem die Berücksichtigung von verschiedenen Selektionsfaktoren, denen jedes Untersuchungsgut zwangsläufig unterworfen ist.
Vergleicht man z. B. die Häufigkeitsangaben der einzelnen Adenomtypen dieser Arbeit mit den Ergebnissen anderer Autoren, so lassen sich diese Werte zunächst nur schwer zueinander in Beziehung setzen (Tab. 10).

Tabelle 10:

Relative Häufigkeit der einzelnen Adenomtypen im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren

	Tubuläres Adenom		Tub.-Vill. Adenom		Villöses Adenom	
	n	%	n	%	n	%
MUTO et al. (46)	1180	75,0	383	15,3	243	9,7
ENTERLINE (19)	--	--	--	--	--	--
HANCKE, REMMELE (32)	1135	72,8	369	23,7	54	3,5
Eigene	1573	57,3	693	25,2	481	17,5

Von HERMANEK et al. (35) wird jedoch die Meinung vertreten, daß Ergebnisse, welche auf Untersuchungsreihen basieren, denen ein größeres Krankengut zugrunde liegt, ohne weiteres reproduzierbar sind, wenn diese gemäß den WHO-Bestimmungen erbracht wurden.

Anhand der eigenen Untersuchungen erscheint jedoch gerade die Berücksichtigung vielfältiger Selektionsfaktoren als unabdingbare Voraussetzung für eine Vergleichbarkeit verschiedener Untersuchungsreihen und die Vermeidung möglicher Fehlschlüsse.

Selbst bei sehr ähnlichen Ergebnissen zweier Studien, beispielsweise bei der Häufigkeitsangabe verschiedener Adenomformen, kann z. B. Werten, die aufgrund eines längeren Untersuchungszeitraumes, wie etwa bei MUTO et al. (46) 12 Jahre, eine andere Tragweite zugemessen werden, als Resultaten, die einem relativ kurzen Zeitraum entstammen, so bei HERMANEK et al. (35) nach einjährigem Beobachtungszeitraum.

Zu berücksichtigen ist weiterhin, daß z. B. die Ergebnisse von MUTO et al. (46) auf einem vorwiegend chirurgischen Untersuchungsgut beruhen, während sie bei HANCKE und REMMELE (32) ausschließlich aufgrund endoskopisch-bioptischer Untersuchungen entstanden.

Ferner kann die Zusammensetzung des Untersuchungsmaterials an den einzelnen Untersuchungsstellen sehr unterschiedlichen Charakter aufweisen. Einsendungen an einen niedergelassenen Pathologen lassen beispielsweise andere Schwerpunkte erwarten als ein Universitätsinstitut.
Im eigenen Untersuchungsgut fällt z. B. auf, daß vor allem der villöse Anteil an Adenomen, vorzugsweise solche mit relativ großem Durchmesser, auffallend häufig vorkommen. Da diese Adenome aus operationstechnischen Gründen vermehrt an größeren Kliniken entfernt werden, läßt sich im wesentlichen daraus eine hohe Einsendungsquote dieses Strukturtyps an das hiesige Institut erklären; umgekehrt könnte man damit auch den relativ niedrigen Tabellenwert von tubulären Adenomen vereinbaren.
Tubuläre Adenome, vor allem der Anteil mit geringem Durchmesser, rufen meist weder Symptome noch Beschwerden hervor und bleiben vom Patienten deshalb oft unbemerkt.
Diese Adenome werden hauptsächlich an Vorsorgekliniken oder gastroenterologischen Schwerpunktzentren genauer erfaßt und stellen daher bei entsprechenden Untersuchungsreihen, wie z. B. HANCKE und REMMELE (32), eine bedeutendere Gruppe dar als in der eigenen Arbeit.
Die Untersuchungen von ENTERLINE (19), auf die später noch eingegangen wird, enthalten keine Angaben hinsichtlich der Aufteilung der Adenome in ihre einzelnen histologischen Erscheinungsbilder.
Die Unterteilung der Adenome in ihre entsprechenden Wuchsformen ist allerdings nicht nur vom Untersuchungsgut abhängig, sondern bedeutet trotz der ausführlichen Merkmalsbeschreibung durch die WHO bis zu einem gewissen Grad eine subjektive Zuordnung durch den Untersucher.
FUNG und GOLDMAN (26) berichten in einer retrospektiven Studie, daß 6 % der ursprünglich tubulären Adenome nach genaueren Untersuchungen auch villöse Strukturen zeigten. In einer weiteren prospektiven Studie, bei der das Untersuchungsmaterial u. a. auch anhand von Stufenschnitten begutachtet wurde, stieg die Zahl der Adenome mit villösem Anteil

sogar auf 35 %. Tubulo-villöse Adenome kommen daher sehr viel häufiger vor als üblicherweise angegeben (18), was auch durch die Ergebnisse der eigenen Arbeit bestätigt werden kann (siehe Tab. 10).
Übereinstimmend mit der Literatur läßt sich aber dennoch allgemein feststellen, daß die tubulären Adenome die überwiegende Mehrzahl der Adenome darstellen, und die villösen Adenome die kleinste Einheit bilden.

Adenome werden jedoch nicht nur histologisch klassifiziert sondern, wie bereits erwähnt, nach dem Grad ihrer Zellatypie aufgrund zytologischer Veränderungen definiert.
Mehr noch als die Zuordnung in die entsprechenden Strukturtypen impliziert die Entscheidung geringe, mäßige oder schwere Atypie ein hohes Maß an Subjektivität vor allem bei der Beurteilung der geringen und mäßigen Ausprägung eines Atypiegrades (15).
Diese Schwierigkeiten sind auch bei den Empfehlungen der WHO weiterhin sichtbar geblieben. Als mäßige Atypie wird lediglich ein Zustand zwischen den zwei Extremen der geringen und der schweren Epithelveränderungen angegeben (44).
So wie die histologische Zuordnung erst nach genauer Prüfung des gesamten Adenoms erfolgen kann, ist es in besonderem Maße bei der Beurteilung des Atypiegrades unerläßlich, eine Einstufung nicht nur aufgrund eines Adenomteilstücks vorzunehmen. Es hat sich gezeigt, daß die Ausprägung der Epithelatypien in verschiedenen Adenombereichen sehr unterschiedlich sein kann (19). In solchen Fällen wird der Atypiegrad von denjenigen Epithelveränderungen, die am schwerwiegendsten sind, festgelegt (46).
Es ist zu beachten, daß eine "Atypie von unterschiedlicher Ausprägung" bereits als Bestandteil der Definition eines Adenoms gilt (23, 46).
Sogenannte Adenome ohne Atypien, wie sie z. B. von HANCKE und REMMELE (32) beschrieben werden, müssen daher in die Gruppe der Adenome mit geringen Epithelveränderungen eingeordnet werden. In Tab. 11 werden deshalb die Angaben von

HANCKE und REMMELE (32) der allgemein geltenden Einteilung angepaßt.
Neben den bereits dargelegten Selektionsfaktoren, die mit zu den unterschiedlichen Ergebnissen in dieser Tabelle beitragen, kommt hier besonders die Subjektivität des Untersuchers bei der geforderten Atypiegradeinteilung zum Tragen.
Die Zahlenwerte sind deshalb absolut gesehen bei diesen heterogenen Untersuchungsreihen nicht vergleichbar.
Trotzdem läßt sich bemerken, daß die Ergebnisse aller aufgeführten Autoren eine gemeinsame Richtung aufweisen.
Aus den zum Vergleich herangezogenen Arbeiten (46, 19, 32) kann übereinstimmend entnommen werden, daß das so zahlreich vorhandene tubuläre Adenom in einem beachtenswert hohen Prozentsatz wenig ausgeprägte Epithelatypien besitzt. Weiterhin ist klar ersichtlich, daß schwere zytologische Veränderungen sehr selten sind.
Die Tatsache, daß in dem umfangreichen Untersuchungsgut von HANCKE und REMMELE (32) kein einziges Adenom mit mäßiger Atypie verzeichnet ist, läßt darauf schließen, wie problematisch sich die Beurteilung einer mäßigen Atypie gestaltet.
Das villöse Adenom, bei den aufgeführten Autoren übereinstimmend als die kleinste Gruppe beschrieben, neigt dagegen am deutlichsten zur Ausprägung schwerer Atypien. Unter den drei histologischen Wachstumsformen liegt der Anteil mit geringen Epithelveränderungen entsprechend am niedrigsten. Zusätzlich zeigt sich in den vorliegenden Untersuchungsreihen verglichen mit der jeweiligen tubulären Adenomgruppe eine deutliche Zunahme der mäßigen Atypien.
Das tubulo-villöse Adenom nimmt unter den bezugnehmenden Arbeiten jeweils eine Mittelstellung ein, wobei die Häufigkeit zur Ausprägung von Zellatypien gemäß der histologischen Strukturverwandtschaft eine gewisse Tendenz zu den Werten der villösen Adenome aufweist.
Da schwere Atypien bei Adenomen mit villösem Strukturanteil deutlich häufiger auftreten (siehe Tab. 11), wird verständlich, daß zunächst von manchen Autoren nur das villöse Adenom mit dem Dickdarmkarzinom in Verbindung gebracht wurde

Tabelle 11 a - c:

Relative Häufigkeit verschiedener Atypiegrade der einzelnen Adenomtypen im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren

a. Tubuläres Adenom

	Atypie gering		Atypie mäßig		Atypie schwer	
	n	%	n	%	n	%
MUTO et al. (46)	1410	75,0	357	19,0	113	6,0
ENTERLINE (19)	--	--	--	--	12	7
HANCKE, REMMELE (32)	1130	99,6	0	0	5	0,4
Eigene	1413	89,8	119	7,6	41	2,6

b. Tubulo-villöses Adenom

	Atypie gering		Atypie mäßig		Atypie schwer	
	n	%	n	%	n	%
MUTO et al. (46)	208	54,3	119	31,1	56	14,6
ENTERLINE (19)	--	--	--	--	15	18,7
HANCKE, REMMELE (32)	332	90,0	16	4,3	21	5,7
Eigene	530	76,5	105	15,1	58	8,4

c. Villöses Adenom

	Atypie gering		Atypie mäßig		Atypie schwer	
	n	%	n	%	n	%
MUTO et al. (46)	116	47,7	73	30,1	54	22,2
ENTERLINE (19)	--	--	--	--	--	--
HANCKE, REMMELE (32)	40	74,1	5	9,2	9	16,7
Eigene	357	74,2	74	15,4	50	10,4

(9, 53). Durch die Beobachtungen von ENTERLINE (19), daß mindestens die Hälfte aller villösen Adenome gleichzeitig unterschiedlich schwere Atypiegrade besitzen, und daß ferner Adenome mit verschiedenen Epithelveränderungen bis hin zu Herden von invasivem Karzinom nachweisbar sind, kann jedoch das Zusammentreffen von entsprechenden Zellatypien und invasivem Karzinom nicht als zufällig bezeichnet werden. Der Gedanke eines stufenweisen Übergangs von einem benignen zu einem malignen Geschehen liegt somit nahe (46).

Der Nachweis von gutartigem Adenomgewebe in unmittelbarer Nachbarschaft mit Karzinomen verschiedener Ausbreitungsstadien in 10,7 % von 2305 Rektumkarzinomen (40) unterstreicht die Adenom-Karzinom-Sequenz, nachdem keine hinreichenden Beweise für alternative Mechanismen zur Entstehung von Dickdarmkarzinomen vorliegen (17, 39, 46).

Weiterführende Untersuchungen von MUTO et al. (46) enthalten Angaben über den Prozentsatz jeweils gefundener Karzinome in Beziehung zu den Atypiegraden in Adenomen und deren histologischen Bautypen.

Das tubuläre Adenom mit seinen überwiegend gering und nur selten mäßig ausgeprägten Atypien (siehe auch Tab. 11) konnte nur in 2,0 % bzw. 8,7 % der Fälle im Zusammenhang mit einem Karzinom gefunden werden. Es ist allerdings bemerkenswert, daß die kaum anzutreffenden Adenome mit schwerer Atypie immerhin 27,4 % der Fälle mit karzinomatösem Gewebe verzeichnen.

Bei den tubulo-villösen Adenomen wächst mit zunehmender Zellatypie die sogenannte Malignitätsrate deutlich. Sie wird von MUTO et al. (46) mit 13,9 % bei geringen, 31,9 % bei mäßigen und 33,9 % bei schweren Atypien angegeben. Die Abstufung bezüglich der einzelnen Epithelveränderungen ist aber weit weniger markant als beim tubulären Adenom.

Besonders hohe Entartungsfrequenzen werden für das villöse Adenom beschrieben. Diese liegen bei gering ausgeprägtem Atypiegrad bei 36,2 %, bei mäßigen Veränderungen bei 41,1 % und bei schwerer Atypie bei 50,0 %.

MUTO et al. (46) räumen allerdings ein, daß die Werte für geringe und mäßige Zellveränderungen nur mit Vorbehalt gelten können.

Ein weiterer, sehr bedeutender Parameter für die Adenombeurteilung, nämlich die Größe eines Adenoms, spielt dabei eine herausragende Rolle.
Da villöse Adenome durchschnittlich größer sind als die anderen beiden Bautypen, können sich bei der Atypiegradeinteilung fehlerhafte Bestimmungen ergeben.
Die Ursache liegt, wie bereits beschrieben, in dem Auftreten unterschiedlich ausgeprägter Epithelatypien in einem Adenom. Je größer dabei das Adenom ist, desto eher besteht die Gefahr einer falschen Zuordnung, wenn nicht alle Bereiche eingehend untersucht werden.
Bei der Angabe von Malignitätsraten bei Adenomen mit geringen aber auch mäßigen Atypien ist jedoch zu beachten, daß ein Karzinom mit umgebenden Adenomstrukturen bereits aus einem Adenombereich mit schwerer Atypie hervorgegangen sein kann. Der Schluß liegt somit nahe, daß ein invasives Karzinom sehr wahrscheinlich über die verschiedenen Stufen zunehmender Epithelatypien eines Adenoms entsteht (46).
Der sogenannten de novo-Hypothese, die besagt, daß die Mehrzahl der kolorektalen Adenokarzinome ihren Ursprung ohne adenomatöse Vorstadien direkt in der Schleimhaut hat (9, 53, 54), muß entgegengehalten werden, daß bei den heute zur Verfügung stehenden Untersuchungstechniken, sowie der übergroßen Anzahl von Schleimhautbiopsien, welche oft ohne spezifischen Befund bleiben, zahlreiche solcher winzigen Karzinome gefunden werden müßten (20). Da jedoch nur wenige nicht eindeutig zu beurteilende Beispiele vorliegen, die zudem bereits Anzeichen von Infiltration bzw. Ulzeration vorweisen, ist eine vorbestehende Adenomstruktur, die durch zunehmendes Wachstum des Karzinoms zerstört worden sein kann, nicht auszuschließen (23).
Umgekehrt konnte aber demonstriert werden, daß bereits in sehr kleinen Adenomen Karzinomherde auftreten.

Untersuchungen von MUTO et al. (46), die fast ausnahmslos die Ergebnisse von MORSON (42) heranziehen, ergaben, daß sich in Adenomen unter 1 cm Ø, ungeachtet ihres histologischen Bautyps, ein Karzinom in 1,3 % der Fälle ermitteln ließ. Wächst das Adenom, was nachweisbar ist, so steigt auch das Karzinomrisiko. Adenome mit einem Ø von 1 - 2 cm entarten vergleichsweise bereits ca. 10mal häufiger (9,5 %); bei einem Ø von über 2 cm enthalten beinahe die Hälfte aller Adenome (46,0 %) invasive Karzinomstrukturen.
Die kritische Grenze für eine eindeutige Frequenzzunahme von Karzinomen wird heute übereinstimmend bei 1 cm Ø angegeben (13, 20, 42).
Die Größe scheint überhaupt einen überragenden Stellenwert neben der Bedeutung des histologischen Bautyps und des Atypiegrades für eine mögliche Entartung einzunehmen (27).

Die relativ niedrigen Malignitätsraten für tubuläre Adenome, von MORSON (42) mit 4,8 % angegeben und bei einer Größe unter 1 cm Ø mit 1 % (46), erklären sich durch den überwiegenden Anteil kleiner Adenome beim tubulären Bautyp (siehe Abb. 1), obwohl gerade diese Adenomgruppe übereinstimmend am häufigsten im kolorektalen Bereich erscheint (siehe Tab. 11).
Beziehungen zwischen den einzelnen Adenomformen und deren Größe sind daher sehr aufschlußreich. Bei genauer Betrachtung der jeweiligen Aufstellungen verschiedener Autoren ergeben sich jedoch zunächst einige Probleme.
Die zwangsläufig stets vorhandene Selektion eines zur Verfügung stehenden Krankengutes fällt beispielsweise bei der eigenen Arbeit besonders auf. Gerade die kleinen tubulären Adenome, die zweifellos am häufigsten im Dickdarmbereich vorkommen, und vor allem diejenigen mit einem Ø unter 1 cm, sind im Vergleich zu anderen Autoren weit weniger häufig. Der Prozentsatz von Adenomen, die kleiner als 1 cm im Ø sind, liegt bei MUTO et al. (46) und ENTERLINE (19) etwa doppelt so hoch mit 76,6 % bzw. 80,3 % wie das eigene Ergebnis mit 40,9 % (Tab. 12).

Tabelle 12 a - c:

Beziehung zwischen Adenomtyp und Größe im Vergleich mit den Ergebnissen von MUTO et al.(46) und ENTERLINE (19)

a. Tubuläres Adenom

	Größe					
	Ø < 10 mm		Ø 10-20 mm		Ø > 20 mm	
	n	%	n	%	n	%
MUTO et al. (46)		76,6		19,7		3,7
ENTERLINE (19)	139	80,3	33	19,1	1	0,6
Eigene	198	40,9	215	44,4	71	14,7

b. Tubulo-villöses Adenom

	Größe					
	Ø < 10 mm		Ø 10-20 mm		Ø > 20 mm	
	n	%	n	%	n	%
MUTO et al. (46)		24,7		46,8		28,5
ENTERLINE (19)	23	31,1	34	45,9	17	22,9
Eigene	45	13,6	155	47,0	130	39,4

c. Villöses Adenom

	Größe					
	Ø < 10 mm		Ø 10-20 mm		Ø > 20 mm	
	n	%	n	%	n	%
MUTO et al. (46)		14,0		25,7		60,3
ENTERLINE (19)	--	--	--	--	--	--
Eigene	28	11,8	91	38,2	119	50,0

Tabelle 13 a - c:

Beziehung zwischen Adenomtyp und Größe im Vergleich mit den Ergebnissen von HANCKE und REMMELE (32)

a. Tubuläres Adenom

	Größe									
	Ø -5 mm		Ø6-10 mm		Ø -10 mm		Ø11-30 mm		Ø > 30 mm	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
HANCKE REMMELE (32)	699	64,3	315	29,0	1014	93,3	70	6,4	3	0,3
Eigene	82	16,9	188	38,8	270	55,7	191	39,5	23	4,8

b. Tubulo-villöses Adenom

	Größe									
	Ø -5 mm		Ø6-10 mm		Ø -10 mm		Ø11-30 mm		Ø > 30 mm	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
HANCKE REMMELE (32)	81	23,2	118	33,8	199	57,0	118	33,8	32	9,2
Eigene	18	5,5	64	19,4	82	24,9	203	61,5	45	13,6

c. Villöses Adenom

	Größe									
	Ø -5 mm		Ø6-10 mm		Ø -10 mm		Ø11-30 mm		Ø > 30 mm	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
HANCKE REMMELE (32)	14	27,4	11	21,6	25	49,0	15	29,4	11	21,6
Eigene	7	2,9	38	16,0	45	18,9	128	53,8	65	27,3

Eine gemeinsame Aussage läßt sich über so unterschiedliche Resultate nur erbringen, wenn man das Ausgangsmaterial, auf dem diese Untersuchungen basieren, kennt.
Das Untersuchungsmaterial aus dem St. Mark's Hospital, ausgewertet von MUTO et al. (46), besteht, wie schon erwähnt, zum weitaus überwiegenden Teil aus Operationspräparaten, die aufgrund einer Karzinomerkrankung vorlagen.
Das eigene Untersuchungsgut setzt sich dagegen vorwiegend aus endoskopisch gewonnenem Material zusammen, wobei allerdings besonders zu berücksichtigen ist, daß bei einem Patienten nicht grundsätzlich alle Adenome entfernt wurden. Das bedeutet, daß kleine Veränderungen unberücksichtigt blieben, und der Schwerpunkt der Adenomektomien bei Läsionen $\geq$ 10 mm Ø anzunehmen ist.
Dagegen liegen der Arbeit von HANCKE und REMMELE (32) fast ausnahmslos kleine Adenome zugrunde. 93,3 % der tubulären Gruppe nehmen einen Ø $\leq$ 1 cm ein (Tab. 13). Es ist allerdings zu beachten, daß der Grenzwert von 1 cm Ø bei dieser Berechnung im Gegensatz zu den Prozentangaben von MUTO et al. (46) und ENTERLINE (19) miteingeht. Daß gerade dieser kritische Wert eine relativ hohe Anzahl von Adenomen stellt, läßt sich anhand der eigenen Ergebnisse hervorheben. Der Prozentsatz tubulärer Adenome steigt um etwa 15 % auf 55,7 % im Gegensatz zum Tabellenwert von 40,9 % bei Durchmessern $<$ 1 cm.
Eine weitere Aufschlüsselung der Resultate durch HANCKE und REMMELE (32) zeigt, daß bereits 64,3 % der untersuchten tubulären Adenome einen Ø bis zu 0,5 cm aufweisen. Damit liegen nahezu 2/3 aller tubulären Adenome in diesem Bereich. Da die Gesamtfallzahl etwa der untersuchten Fälle von MUTO et al. (46) nahekommt, offenbart sich in aller Deutlichkeit, wie wichtig es ist, die Herkunft des Ausgangsmaterials zu kennen.
Die relativ niedrige Fallzahl, auf der die Untersuchungen von ENTERLINE (19) aufgebaut sind, erlaubt nur eine sehr begrenzte Interpretation. Es ist jedoch bemerkenswert, daß

die Ergebnisse trotzdem in den entsprechenden Größenbereichen mit denen von MUTO et al. (46) vergleichbar sind. Dies läßt darauf schließen, daß auch hier chirurgisches Untersuchungsmaterial entscheidenden Einfluß auf die Berechnungen nimmt, wenn wohl auch nicht in dem Maße wie bei MUTO et al. (46). Präzise Angaben von seiten des Autors sind aus dem Untersuchungsbericht leider nicht ersichtlich.
Unter den aufgeführten Aspekten lassen sich die Werte in den weiteren Größenordnungen wie folgt beurteilen. Im Bereich von 1 - 2 cm Ø und darüber liegen in der eigenen Arbeit erwartungsgemäß hohe Prozentanteile (ca. 60 %). Die Ergebnisse von MUTO et al. (46) und ENTERLINE (19) liegen dagegen mit ca. 20 % sehr ähnlich niedrig (siehe Tab. 12).
HANCKE und REMMELE (32), die den Größenbereich 11 - 30 mm wohl aufgrund geringer Fallzahlen nicht untergliedern, erreichen mit ca. 7 % einen wesentlich niedrigeren Wert als den mit etwa 45 % errechneten eigenen Wert (siehe Tab. 13).

Die Diskrepanz dieser Prozentangaben erklärt sich daraus, daß große Adenome in Untersuchungsreihen, denen das hochselektierte Material einer Vorsorgeklinik zugrunde liegt, verständlicherweise relativ selten anzutreffen sind.
Diese Tatsache setzt sich auch bei den anderen Adenomtypen, wenn auch nicht mehr so deutlich, fort.
43 % tubulo-villöser Adenome bei HANCKE und REMMELE (32) stehen den eigenen Ergebnissen von etwa 75 % im Größenbereich über 1 cm Ø gegenüber; umgekehrt sind nahezu 1/4 aller Adenome bei HANCKE und REMMELE (32) nicht größer als 0,5 cm im Gegensatz zu 5,5 % im eigenen Untersuchungsgut dieser Adenomform.
Die Tabellenwerte von MUTO et al. (46) und ENTERLINE (19) differieren nur geringfügig untereinander, wobei die Angaben von ENTERLINE (19) im Größenbereich $<$ 10 mm und bei MUTO et al. (46) die Durchmesser $>$ 20 mm entsprechend herausragen.

Bezüglich der eigenen Ergebnisse zeigt sich auch hier wieder ein beachtlich geringerer Anteil der kleinen Adenome verglichen mit den Werten von MUTO et al. (46) und ENTERLINE (19), sowie ein nicht zu übersehender Überhang von Adenomen > 20 mm Ø.

Auffallend ist, daß der mittlere Größenbereich von 10 - 20 mm Ø bei MUTO et al. (46), ENTERLINE (19) und in der eigenen Arbeit nahezu identisch vertreten ist mit 46,8 %, 45,9 % und 47,0 %. Vermutlich ist dieser Größenbereich von Selektionsfaktoren, die die vorwiegend chirurgische oder endoskopische Materialentnahme betreffen, weniger berührt, da ja villöse Strukturanteile, wie aus Abb. 1 und 2 ersichtlich, deutlich größenabhängig sind. Das bedeutet, daß Adenome dieser Größenordnung trotz des unterschiedlichen Ausgangsmaterials etwa den gleichen Stellenwert einnehmen.

Aus allen zur Diskussion stehenden Arbeiten kann man aber als gemeinsames Untersuchungsergebnis festhalten, daß die Anzahl der kleinen tubulo-villösen Adenome im Vergleich zur reinen tubulären Form rückläufig ist, während die größeren jenseits der sogenannten kritischen Grenze von 1 cm Ø zunehmen.

Der allgemein größere Durchmesser und eine damit verbundene höhere Entartungsmöglichkeit spiegelt sich auch in den Malignitätsraten für tubulo-villöse Adenome wider, die MORSON (42) mit 22,5 % angibt. Tubulo-villöse Adenome unter 1 cm Ø entarten allerdings nach den Aussagen von MUTO et al. (46) bereits in 3,9 % der Fälle. In diesem Größenbereich übt offenbar die Adenomstruktur einen entscheidenden Einfluß auf eine maligne Veränderung aus, verglichen mit dem Wert für tubuläre Adenome mit 1,0 %. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, daß kleine tubulo-villöse Adenome seltener vorkommen als die reinen tubulären.

In der Größenordnung von 1 - 2 cm Ø bewirkt die villöse Komponente nach MUTO et al. (46) keine signifikante Änderung bei einer Entartungsfrequenz von 7,4 % verglichen mit 10,2 % beim tubulären Adenom.

Im Hinblick auf die Malignitätsrate von 45,8 % beim tubulo-villösen-Adenom mit einem Durchmesser über 2 cm (46), ließe sich vielleicht die Vermutung äußern, daß zunächst das weitere Wachstum villöser Strukturen im Vordergrund stehen könnte.

Über das hohe Entartungsrisiko bei Adenomen rein villöser Struktur ist man sich dagegen in der Literatur schon lange einig (13, 20). Als Ursache wird vor allem ein Ø im oberen Größenbereich angesehen; andererseits scheinen aber auch villöse Strukturelemente und entsprechende Größe eng miteinander verknüpft zu sein (12, 8).

Bei ENTERLINE (20) beträgt die Malignitätsrate 55 %, bei GRINNELL und LANE (30) 31,9 % und bei MORSON (42) 40 %. Obwohl die villösen Adenome < 1 cm Ø mit einer Häufigkeit von 14,0 % (siehe Tab. 12) bei MUTO et al. (46) mit Abstand die kleinste Gruppe unter allen Adenomformen darstellen, ist die Entartungsfrequenz mit 9,5 % fast 10mal so hoch wie bei der zahlenmäßig größten Gruppe der kleinen tubulären Adenome mit 1,0 %. Der Prozentsatz im Bereich 1 - 2 cm Ø liegt kaum über dem Wert der villösen Adenome < 1 cm Ø und ist auch in etwa identisch mit den Angaben der anderen Strukturformen dieser Größenordnung. Beachtenswert an den Ergebnissen von MUTO et al. (46) ist allerdings, daß villöse Adenome mit einem Ø > 20 mm in 52,9 % entarten. Die Tatsache, daß außerdem 60,3 % des villösen Bautyps dieser Größenordnung zugehören, betont die Wichtigkeit dieser Adenomgruppe.

Der Schwerpunkt der eigenen Ergebnisse liegt zwar auch bei den Adenomen mit großem Durchmesser (50 %, siehe Tab. 12), der Anteil im mittleren Bereich von 10 - 20 mm Ø ist jedoch mit 38,2 % deutlich höher als bei MUTO et al. (46) mit 25,7 %. Bekanntlich wachsen villöse Adenome schneller als die anderen beiden Formen und sind daher durchschnittlich größer, sodaß sie nicht selten die gesamte Darmzirkumferenz umfassen. Zur Entfernung dieser Veränderungen sind deshalb chirurgische Maßnahmen meist unerläßlich. Der sehr hohe Prozentsatz großer villöser Adenome bei MUTO et al. (46) wird nun aufgrund des vorwiegend chirurgischen Ausgangs-

materials verständlich.
Da die villöse Struktur an sich bereits eine hohe Tendenz zur Entartung beinhaltet, zeigen sich in allen Größenabstufungen, besonders auffallend im Bereich < 1 cm Ø, deutliche Malignitätsraten.
Der Parameter Größe besitzt allerdings eine gewisse Vorrangstellung, denn bei zunehmender Größe steigt die Möglichkeit maligner Entartung in höherem Maße als es durch den histologischen Bautyp oder den steigenden Atypiegrad erreicht werden könnte (20).
Völlig anders gestaltet sich die Größenverteilung villöser Adenome bei HANCKE und REMMELE (32). Es fällt auf, daß sich die Adenome sowohl bei kleinem als auch bei großem Durchmesser annähernd gleichmäßig verteilen. Im Bereich ≤ 10 mm liegen etwa ebenso viele Adenome, nämlich 49,0 % wie bei Durchmessern > 10 mm mit 51,0 %.
Die eigenen Werte, durch Selektion entsprechend beeinflußt, zeigen dagegen nur 18,9 % kleine und 81,1 % große Adenome bei dieser Aufteilung.
Die Tatsache, daß an einer Vorsorgeklinik ein relativ hoher Prozentsatz an Adenomen vorhanden ist, der sogar im Bereich > 30 mm mit 21,6 % denselben Wert aufweist wie im Bereich 6 - 10 mm Ø, könnte als ein weiterer Beweis für das beschleunigte Wachstum villöser Formen gewertet werden.
Eine Vergleichsmöglichkeit mit den Ergebnissen von ENTERLINE (19) besteht wegen fehlender Angaben in diesem Fall nicht.

Der Einfluß der Größe auf die Ausprägung des Atypiegrades wird von verschiedenen Autoren immer wieder betont (19, 46).

MUTO et al. (46) schreiben, daß die kleinen Adenome unter 10 mm Ø, denen ja der größte Teil aller Adenome zuzurechnen ist, normalerweise nur geringe Epithelveränderungen zeigen, was auch durch die eigenen Ergebnisse bestätigt werden kann (Tab. 5).
Die Entartungsmöglichkeit, bei MUTO et al. (46) mit 0,3 % angegeben, spielt in diesem Bereich also kaum eine Rolle.

Als Hauptvertreter dieser Gruppe ist das tubuläre Adenom anzusehen (Tab. 6).
Vereinzelt lassen sich jedoch auch schwere Atypien bei allen kleinen Adenomen nachweisen (Tab. 5, 6, 14). In der Arbeit von MUTO et al. (46) wird eine beachtlich hohe Malignitätsrate von 27,0 % dafür aufgeführt.
Im Bereich 10 - 20 mm Ø läßt sich unter Berücksichtigung der Größe übereinstimmend eine Zunahme mäßiger und schwerer Atypien bei Adenomen verzeichnen (Tab. 14) und damit auch eine erhöhte Frequenz möglicher Entartung annehmen.
Bei einer Größe von mehr als 20 mm Ø können, wie MUTO et al. (46) betonen, aber auch an den eigenen Ergebnissen ersichtlich wird, keine weitreichenden Aussagen gemacht werden.
Eine gleichmäßig hohe Malignitätsrate, angegeben von MUTO et al. (46) mit 42,3 %, 50,0 % und 48,0 % für geringe, mäßige

Tabelle 14:

Relative Häufigkeit von Atypiegraden im Verhältnis zur Größe im Vergleich mit den Ergebnissen von MUTO et al. (46)

	Total		Atypie gering			
	Eigene	MUTO	Eigene		MUTO	
Größe	n	n	n	%	n	%
Ø < 10 mm	271	1479	242	89,3	1198	81,0
Ø 10 - 20 mm	461	579	372	80,7	329	56,8
Ø > 20 mm	320	430	238	74,4	196	45,6

Fortsetzung von Tabelle 14:

	Atypie mäßig				Atypie schwer			
	Eigene		MUTO		Eigene		MUTO	
Größe	n	%	n	%	n	%	n	%
Ø < 10 mm	24	8,9	244	16,5	5	1,8	37	2,5
Ø 10-20 mm	52	11,3	167	28,9	37	8,0	83	14,3
Ø > 20 mm	57	17,8	134	31,2	25	7,8	100	23,2

und schwere Atypie, wird in der Weise interpretiert, daß vorrangig die Größe und nicht der Atypiegrad eine zunehmende Entartung bewirken könnte.
Man darf jedoch inzwischen allgemein annehmen, daß mit zunehmender Größe eines Adenoms sowohl der Atypiegrad als auch die Malignitätsrate steigen.
Bezüglich der eigenen Ergebnisse ist noch anzuführen, daß neben den beschriebenen Selektionsfaktoren vor allem die niedrige Fallzahl die Interpretationsmöglichkeiten sehr einschränkt.
Unter diesen Gesichtspunkten ist auch eine Aufstellung von HANCKE und REMMELE (32) zu betrachten, die der Vollständigkeit halber aufgeführt wird. Die eigenen Untersuchungsergebnisse konnten den entsprechenden Werten dabei nicht immer angepaßt werden. Von diesen Autoren erfolgt allerdings eine Aufgliederung hinsichtlich der histologischen Wuchsformen, die bei MUTO et al. (46) unberücksichtigt bleibt und bei ENTERLINE (19) nur teilweise vorgenommen wird (Tab. 14, Tab. 16). Die Einteilung von HANCKE und REMMELE (32) in nur zwei Größenklassen, wobei die Grenze für kleine Adenome bei 30 mm liegt, erscheint jedoch für eine präzise Aussage unbefriedigend, andererseits aufgrund der geringen Fallzahl von 33 Adenomen verständlich (Tab. 15).
Die Untersuchungsreihe von ENTERLINE (19) setzt wie HANCKE und REMMELE (32) im Gegensatz zu MUTO et al. (46) nur schwere Atypien in Beziehung zu verschiedenen Adenomgrößen, jedoch ohne Berücksichtigung villöser Adenome. Verglichen mit den anderen Arbeiten ist auch bei ENTERLINE (19) eine positive Beziehung zwischen Größe und villösem Strukturanteil einerseits und zunehmendem Atypiegrad andererseits vorhanden (Tab. 16). Auch hier wird in erster Linie die Größe als verantwortlicher Parameter für die Ausprägung von schwerer Atypie und einer damit verbundenen Entartungsrate gesehen.

Tabelle 15 a - c:

Relative Häufigkeit von schweren Atypiegraden im Verhältnis zur Größe im Vergleich mit den Ergebnissen von HANCKE und REMMELE (32)

a. Tubuläres Adenom

	Größe					
	Ø < 30 mm		Ø ≤ 30 mm		Ø > 30 mm	
	Total	Atypie schwer	Total	Atypie schwer	Total	Atypie schwer
HANCKE						
REMMELE		4	1084		3	0
(32)						
Eigene			461	14	23	1

b. Tubulo-villöses Adenom

	Größe					
	Ø < 30 mm		Ø ≤ 30 mm		Ø > 30 mm	
	Total	Atypie schwer	Total	Atypie schwer	Total	Atypie schwer
HANCKE						
REMMELE		16	317		32	2
(32)						
Eigene			285	24	45	9

c. Villöses Adenom

	Größe					
	Ø < 30 mm		Ø ≤ 30 mm		Ø > 30 mm	
	Total	Atypie schwer	Total	Atypie schwer	Total	Atypie schwer
HANCKE						
REMMELE		4	40		11	2
(32)						
Eigene			173	14	65	11

Tabelle 16 a - b:

Relative Häufigkeit von Atypiegraden im Verhältnis zur Größe verglichen mit den Ergebnissen von ENTERLINE (19)

a. Tubuläres Adenom

	Total		Atypie schwer			
	Eigene	ENTERLINE	Eigene		ENTERLINE	
Größe	n	n	n	%	n	%
Ø 1 - 4 mm		70	0	0	0	0
Ø 5 - 9 mm	198	69	1	0,5	5	7,2
Ø10 - 20 mm	215	33	12	5,6	6	18,1
Ø21 - 30 mm	48	1	1	2,1	0	0

b. Tubulo-villöses Adenom

	Total		Atypie schwer			
	Eigene	ENTERLINE	Eigene		ENTERLINE	
Größe	n	n	n	%	n	%
Ø 1 - 4 mm		1	0	0	0	0
Ø 5 - 9 mm	45	22	2	4,4	1	4,6
Ø10 - 20 mm	155	34	16	10,3	8	23,5
Ø21 - 30 mm	85	17	6	7,1	4	23,0

Die vergleichende Darstellung mit den eigenen Werten macht sehr deutlich, daß unter Beteiligung mehrerer Parameter an einer Aussage sowohl Selektionsfaktoren als auch Fehlerquellen bei möglichst hoher Fallzahl weitgehend eliminiert bzw. zumindest klargelegt werden müssen.
Da gerade die Malignitätsrate die große Bedeutung der Adenome als Krebsvorläufer veranschaulicht, ist die Entartungsfrequenz verschiedener Adenomtypen im Vergleich mit Ergebnissen anderer Autoren von Interesse (Tab. 17), wobei große Unterschiede beim Ausgangsmaterial und in der Fallzahl die deutlich differierenden Malignitätsraten in den einzelnen Adenomgruppen erklären.

Tabelle 17 a - c:

Beziehung zwischen Adenomtyp und Karzinom auf dem Boden eines Adenoms im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren

a. Tubuläres Adenom

	Total	Adenom mit Karzinom	
	n	n	%
MUTO et al. (46)	1880	90	4,8
ENTERLINE (19)	174	1	0,6
HANCKE, REMMELE (32)	1335	1	0,1
Eigene	1573	21	1,3

b. Tubulo-villöses Adenom

	Total	Adenom mit Karzinom	
	n	n	%
MUTO et al. (46)	383	86	22,5
ENTERLINE (19)	80	3	3,75
HANCKE, REMMELE (32)	369	2	0,5
Eigene	693	39	5,6

c. Villöses Adenom

	Total	Adenom mit Karzinom	
	n	n	%
MUTO et al. (46)	243	99	40,7
ENTERLINE (19)	--	--	--
HANCKE, REMMELE (32)	54	3	5,6
Eigene	481	62	12,9

Trotzdem zeigt ein Vergleich entsprechender Prozentsätze einer bestimmten Adenomform unter verschiedenen Autoren, daß die Werte beim tubulo-villösen Adenom einheitlich wesentlich höher liegen als beim tubulären Adenom.
Die Feststellung von MORSON (39), daß die Entartungsfrequenz bei villösen Adenomen 5 - 10mal größer ist als beim tubulären Adenom, läßt sich bei MUTO et al. (46) und anhand der eigenen Ergebnisse deutlich bestätigen. Die verhältnismäßig hohe Entartungsrate bei HANCKE und REMMELE (32) für das villöse Adenom ist durch die niedrige Gsamtfallzahl dieser Gruppe bedingt und damit nur begrenzt verwertbar.

Es muß jedoch allgemein betont werden, daß jeglichen zur Verfügung stehenden statistischen Ermittlungen möglicher Entartungsfrequenzen ausnahmslos Untersuchungen an hochselektiertem klinischen Krankengut zugrunde liegen, weshalb die Angaben nur als eine gewisse Richtungsanzeige verstanden werden dürfen (14, 15).

Unter Berücksichtigung dieser Tatsache erscheinen beispielsweise die Angaben von HANCKE und REMMELE (32) bezüglich einer allgemeinen Entartungsfrequenz der Adenome von 0,4 % verglichen mit 11,0 % bei MUTO et al. (46) nicht ungewöhnlich, wie es im Gegensatz dazu von HERMANEK et al. (35) angesehen wird.
HANCKE und REMMELE (32), denen kein chirurgisches Material und zum überwiegenden Teil Vorsorgeuntersuchungen als Ausgangsmaterial für ihre Studien dienten, müssen zweifellos eine bedeutend geringere Entartungsrate aufweisen als MUTO et al. (46), deren Ergebnisse vorwiegend auf der Auswertung von Operationspräparaten basieren.

Dickdarmkarzinome kommen bekanntlich schwerpunktmäßig im Rektum und Sigmoid vor. Demzufolge sind auch die Adenome als deren Vorläufer dort in überwiegender Anzahl anzutreffen. Es wurde sogar einmal darüber diskutiert, ob Adenome nur dann als Krebsvorstufen anzusehen sind, wenn sie im Rektum- bzw.

Sigmabereich auftreten (62).
Die Lokalisation der Adenome ist aber nachweislich in hohem Maße altersabhängig (15, 17, 33, 36).
Dies ließen bereits Autopsieuntersuchungen von FEYRTER (24) in den Dreißiger Jahren erkennen, was später durch die Arbeiten von BLATT (5) sowie in jüngster Zeit vor allem von EIDE und Stalsberg (17) eindeutig bestätigt wurde.
In ihrem Bericht über Adenome an unselektierten Autopsien von 280 Fällen schreiben die Autoren (17), daß die Dickdarmadenome ohne Berücksichtigung des Lebensalters im Colon transversum am häufigsten vorkommen, gefolgt vom Colon sigmoideum und Colon ascendens.
Da jedoch die einzelnen Darmsegmente von sehr unterschiedlicher Länge sind, wurde außerdem die jeweilige Länge des entsprechenden Darmabschnittes mit der jeweiligen Anzahl der Adenome in Relation gesetzt, was als die sog. segmentspezifische Häufigkeit von Adenomen bezeichnet wurde. Daraufhin ergab sich für das Colon acsendens, das Coecum und das Colon sigmoideum die größte Adenomdichte, während Adenome im Colon transversum und Colon descendens sehr selten waren.
Diese Betrachtungsweise unterstützt im übrigen nach Auffassung der Autoren die Meinung, daß Darmabschnitte mit verminderter Passagezeit bei der Entstehung von Adenomen eine bedeutende Rolle zu spielen scheinen.
Besonders zu beachten ist jedoch die nachfolgende Analyse der Adenomlokalisation nach bestimmten Altersgruppen, welche ergibt, daß sowohl bei Männern als auch bei Frauen unter 65 Jahren die Mehrzahl der Adenome in der distalen Hälfte des Darmes liegt. Ab dem 65. Lebensjahr beim Mann und ab dem 75. Lebensjahr bei der Frau ist jedoch die proximale Dickdarmhälfte eindeutig bevorzugt betroffen.
Die deshalb oftmals dargestellte vermeintliche Diskrepanz zwischen den Häufigkeitsverteilungen von Dickdarmkarzinomen, welche hauptsächlich im Rektum und Sigmoid festgestellt wurden, und den bekannten anatomischen Häufigkeiten in Autopsiestudien mit dem überwiegenden Anteil von Adenomen im proximalen Dickdarmbereich (4), stellt sich bei Aufschlüsselung des Untersuchungsgutes nach dem Lebensalter nicht mehr

dar (17) und widerspricht damit auch nicht einer möglichen Adenom-Karzinom-Sequenz (15).
Denn da die Adenome im Rektum und Sigmoid bereits in jüngeren Jahren entstehen, ist die Möglichkeit einer Karzinomentwicklung im Laufe der Zeit früher gegeben als bei den Adenomen im proximalen Dickdarmbereich, die zeitlich später auftreten (17).
Andererseits erscheinen heute bei zunehmender Lebenserwartung immer mehr Dickdarmkarzinome in proximalen Dickdarmsegmenten, was sich aber daraus erklären läßt, daß bei fortgeschrittenem Alter die Zeitspanne für eine mögliche Entartung auch für die später entstandenen Adenome in den oberen Darmabschnitten ausreicht (17).

Der altersabhängige Einfluß auf die Lokalisation der Adenome konnte bei den eigenen Untersuchungen leider mangels ausreichender Angaben nicht berücksichtigt werden. Es darf jedoch nicht außer acht gelassen werden, daß eine Interpretation der Ergebnisse dadurch eingeschränkt ist.
Da koloskopisch untersuchte Fälle im Verhältnis zu den Rektosigmoidoskopien in der vorliegenden Arbeit sowie auch bei HANCKE und REMMELE (32) in der Minderzahl sind und Operationspräparate ebenfalls nur zu einem kleinen Teil in die Untersuchungen eingehen, ergibt sich zwangsläufig eine weitere Betonung des distalen Kolons und Rektums bei der Verteilung der Adenome.
Beim Vergleich der eigenen Tabellenwerte mit den Resultaten von HANCKE und REMMELE (32) zeigt sich kein signifikanter Unterschied (Tab. 18). Zu erwähnen ist der relativ hohe Prozentsatz villöser Adenome im Rektum, der jedoch aufgrund der beschriebenen Selektionsfaktoren, die für das hiesige Institut gelten, verständlich wird.
Bei HANCKE und REMMELE (32) fällt eine relativ hohe Anzahl von Adenomen aller drei Wachstumsformen für das Colon transversum auf, die allerdings im Untersuchungsbericht der Autoren nicht näher erläutert wird. Es wäre jedoch durchaus

Tabelle 18 a - c:

Lokalisation der verschiedenen Adenomtypen am Darm verglichen mit den Ergebnissen von HANCKE und REMMELE (32)

a. Tubuläres Adenom

	Eigene		HANCKE, REMMELE	
	n	%	n	%
Rektum	951	66,0	473	69,6
Sigma	248	17,2	109	16,0
Colon descendens	79	5,5	23	3,4
Colon transversum	78	5,4	46	6,8
Colon ascendens	51	3,5	13	1,9
Coecum	35	2,4	16	2,3

b. Tubulo-villöses Adenom

	Eigene		HANCKE, REMMELE	
	n	%	n	%
Rektum	423	69,8	132	62,0
Sigma	112	18,5	62	29,0
Colon descendens	26	4,3	4	1,9
Colon transversum	22	3,6	10	4,7
Colon ascendens	12	2,0	3	1,4
Coecum	11	1,8	2	1,0

c. Villöses Adenom

	Eigene		HANCKE, REMMELE	
	n	%	n	%
Rektum	325	74,0	17	63,0
Sigma	69	15,7	4	14,8
Colon descendens	18	4,1	1	3,7
Colon transversum	15	3,4	3	11,1
Colon ascendens	5	1,2	2	7,4
Coecum	7	1,6	-	-

möglich, daß dies für eine zunehmende Höher- und Rechtsverlagerung von Karzinomen und damit auch von Adenomen spricht, wie sie von EDER (16) beschrieben wurde.
Angaben über die Lokalisation von Adenomen stehen von MUTO et al. (46) und ENTERLINE (19) nicht zur Verfügung und ermöglichen damit keinen Vergleich.

Insgesamt darf aufgrund aller hier aufgeführten Ergebnisse und der zum Vergleich zitierten Autoren festgehalten werden, daß die einzelnen Untersuchungsreihen viele Gemeinsamkeiten aufweisen und damit ein gemeinsamer Trend bezüglich der Bedeutung der Adenome angegeben werden kann.
Verbindliche Richtwerte wären nur durch umfassende prospektive Studien, wie sie GILBERTSON et al. (27, 28) initiiert haben, vor allem jedoch durch vergleichende Obduktionsreihen möglich, wie sie ARMINSKI et al. (1) begonnen haben oder von EIDE et al. (17) vorgenommen wurden, da klinisches Material, wie mehrfach betont, immer einer hohen Selektion unterworfen ist.

ZUSAMMENFASSUNG

Solitäre Dickdarmadenome werden heute allgemein als wichtigste Gruppe präkanzeröser Veränderungen im Kolon- und Rektumbereich angesehen.

Bei der Entartung der Adenome spielen die einzelnen histologischen Bautypen, tubuläres, tubulo-villöses und villöses Adenom, eine sehr unterschiedliche Rolle.
Tubuläre Adenome kommen dabei übereinstimmend mit allen zitierten Autoren überaus häufig bis hin zu 75 % (46) vor, während villöse Adenome vergleichsweise selten sind mit ca. 10 - 18 % aller Adenome. Tubulo-villöse Adenome nehmen in ihrer Häufigkeit eine Mittelstellung zwischen 15 und 25 % ein.
Die zunächst oft sehr unterschiedlich erscheinenden Werte einzelner Untersuchungsreihen sind vor allem auf verschiedene Selektionsfaktoren zurückzuführen. Deshalb ist eine Angabe des Ausgangsmaterials, wie vorwiegend chirurgisch oder endoskopisch-bioptisch, von größter Wichtigkeit. Auch das Einzugsgebiet, in dem eine entsprechende Untersuchungsstelle liegt, und damit eher von kleineren Praxen und Krankenhäusern oder aber von Spezial- und Universitätskliniken ihre Daten erhält, bewirkt eine Verschiebung der Ergebnisse.

Trotz der Empfehlungen durch die WHO zu den histologischen Merkmalen der Adenome wird die Anzahl der tubulo-villösen Adenome wahrscheinlich zu niedrig angesetzt, da beginnende villöse Strukturelemente sehr leicht übersehen werden können.
Auch die Beurteilung von Zellatypien des Oberflächenepithels von Adenomen ist letztlich nicht eindeutig festgelegt; dies kommt besonders bei der mäßigen Atypie zum Tragen, sodaß hier vergleichende Untersuchungsreihen besonders schwierig zu interpretieren sind.
Allgemein gilt jedoch, daß geringgradige Atypien bei weitem

im Vordergrund stehen, und nur ein sehr kleiner Teil aller Adenome mäßige und schwere Atypien aufweist.
Bezieht man die einzelnen Atypiegrade auf die verschiedenen Adenomtypen, so besitzt das tubuläre Adenom in hohem Maße nur geringe Epithelveränderungen, während das villöse Adenom deutlich zu schwerer Atypie neigt und das tubulo-villöse Adenom eine Tendenz zu den Werten der villösen Gruppe aufweist.
Von großer Bedeutung für die Ausprägung von Atypiegraden und weiterhin für die Dignität von Adenomen ist deren Größe.
Kleine Adenome, denen hauptsächlich die tubulären angehören, entarten vergleichsweise selten, während für große Adenome, als deren Hauptvertreter das villöse Adenom gilt, in bis zu 60 % schwere Atypien beobachtet wurden (46).
Für diese großen Adenome wird eine Entartungsfrequenz von ca. 53 % angegeben (46), wobei vorwiegend endoskopisches bzw. chirurgisches Untersuchungsmaterial die Werte verschiedener Studien niedriger bzw. höher erscheinen läßt.

Unter den Parametern histologischer Bautyp, Atypiegrad und Größe beeinflußt letztere in erster Linie die Möglichkeit zur malignen Entartung. Als kritische Grenze wird allgemein ein Adenomdurchmesser von 1 cm dafür angesehen.

Klinische Untersuchungsreihen, die jedoch immer auf hoch selektiertem Ausgangsmaterial basieren, lassen die Dickdarmadenome und folglich auch die entsprechenden Karzinome schwerpunktmäßig im Rektum- und Sigmabereich erscheinen. Die Lokalisation der Adenome ist jedoch erwiesenermaßen altersabhängig, sodaß mit zunehmendem Alter eine Höher- und Rechtsverlagerung eintritt (16).
Verbindliche Aussagen über die Lokalisation wie auch im Besonderen über den Dignitätswandel der Adenome können daher nur durch systematische langjährige Studien bzw. Autopsiereihen erhalten werden; allen klinischen Untersuchungen können nur entsprechende Trendfeststellungen zugeschrieben werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ARMINSKI, T. C.; MCLEAN, D. W.:
Incidence and distribution of adenomatous polyps of the colon and rectum based on 1000 autopsy examinations.
Dis. Colon Rectum 7, 249 (1964)

2. ARMINSKI, T. C.; MCLEAN, D. W.:
Mucosal changes associated with adenocarcinoma of the colon and rectum.
Dis. Colon Rectum 15, 184 (1972)

3. BARDENHEUER, F.:
Eine seltene Form von multiplen Drüsenwucherungen der gesammten Dickdarm- und Rectalschleimhaut neben Carcinoma recti.
Arch. Klin. Chir. 41, 887 (1891)

4. BERK, J. E.; HAUBRICH, W. S.:
Benign tumors of the colon and rectum.
In: BOCKUS, H. L.: Gastroenterology Vol. II, 954 (1964)

5. BLATT, L. J.:
Polyps of the colon and rectum: Incidence and distribution.
Dis. Colon Rectum 4, 277 (1961)

6. BURKITT, D. P.:
Epidemiology of cancer of the colon and rectum.
Cancer 28, 3 (1971 a)

7. BURKITT, D. P.:
Some neglected leads to cancer causation.
J. Nat. Cancer Inst. 47, 913 (1971 b)

8. BUSSEY, H. J. R.; WALLACE, M. H.; MORSON, B. C.:
Metachronous carcinoma of the large intestine and intestinal polyps.
Proc. R. Soc. Med. 60, 208 (1967)

9. CASTLEMAN, B.; KRICKSTEIN, H. J.:
Do adenomatous polyps of the colon become malignant?
New England J. Med. 267, 469 (1962)

10. COLE, J. W.:
The adenoma-carcinoma sequence in the experimental animal.
In: MORSON, B. C.: The pathogenesis of colorectal cancer. Major problems in pathology, Vol. 10, 119, W. B. Saunders Comp. Philadelphia, London, Toronto (1978)

11. CORREA, P.; HAENSZEL, W.:
The epidemiology of large-bowel cancer.
Advances in Cancer Research, Vol. 26 (1978)

12. DAY, D. W.; MORSON, B. C.:
The adenoma-carcinoma sequence.
In: MORSON, B. C.: The pathogenesis of colorectal cancer. Major problems in pathology, Vol. 10, 58, W. B. Saunders Comp. Philadelphia, London, Toronto (1978)

13. DUKES, C.:
Simple tumours of the large intestine and their relation to cancer.
Br. J. Surg. 13, 720 (1926)

14. EDER, M.:
Dignität der Krebsvorstufen des Verdauungstrakts.
Langenbecks Arch. Chir. 337, 757 (1974)

15. EDER, M.:
Krebsvorstadien am Darm.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 63, 96 (1979)

16. EDER, M.:
Pathologie der Kolonpolypen.
Schweiz. med. Wschr. 108, 1056 (1978)

17. EIDE, T. J.; STALSBERG, H.:
Polyps of the large intestine in Northern Norway.
Cancer 42, 2839 (1978)

18. ENTERLINE, H. T.:
Management of polypoid lesions.
J.A.M.A. 231, 967 (1975)

19. ENTERLINE, H. T.:
Polyps and cancer of the large bowel.
In: MORSON, B. C.: Current topics in pathology 63.
Pathology of the gastrointestinal tract, 95 (1976)

20. ENTERLINE, H. T.; EVANS, G. W.; MERCADO-LUGO, R.;
MILLER, L.; FITTS, W. T.:
Malignant potential of adenomas of colon and rectum
J.A.M.A. 179, 322 (1962)

21. FECHNER, R. E.:
Adenomatous polyps with submucosal cysts.
Amer. J. Clin. Path. 59, 498 (1973)

22. FENOGLIO, C. M.; KAYE, G. J.; LANE, N.:
Distribution of human colonic lymphatics in normal,
hyperplastic and adenomatous tissue.
Gastroenterology 64, 51 (1973)

23. FENOGLIO, C. M.; LANE, N.:
The anatomical precursor of colorectal carcinoma.
Cancer 34, 819 (1974)

24. FEYRTER, F.:
Zur Geschwulstlehre (nach Untersuchungen am menschlichen Darm).
Beitr. Path. Anat. 86, 663 (1931)

25. FILIPE, M. I.:
Mucus secretion in rat colonic mucosa during carcinogenesis induced by Dimethylhydrazine. A morphological and histochemical study.
Brit. J. Cancer 32, 60 (1975)

26. FUNG, C. H. K.; GOLDMAN, H.:
The incidence and significance of villous change in adenomatous polyps.
Am. J. Clin. Path. 53, 21 (1970)

27. GILBERTSON, V. A.:
Proctosigmoidoscopy and polypektomy in reducing the incidence of rectal cancer.
Cancer 34, 936 (1974)

28. GILBERTSON, V. A.; NELMS, J. M.:
The prevention of invasive cancer of the rectum.
Cancer 41, 1137 (1978)

29. GREENE, F. L.:
Epithelial misplacement in adenomatous polyps of the colon and rectum.
Cancer 33, 206 (1974)

30. GRINNELL, R. S.; LANE, N.:
Benign and malignant adenomatous polyps and papillary adenomas of colon and rectum: An analysis of 1856 tumors in 1335 patients.
Surg. Gynec. Ostet. 106, 519 (1958)

31. HAENSZEL, W.; CORREA, P.:
Cancer of the colon and rectum and adenomatous polyps.
Cancer 28, 14 (1971)

32. HANCKE, E.; REMMELE, W.:
Colorectale Polypen. Pathologisch-anatomische und statistische Untersuchungen an 3037 Polypen.
Chirurg 49, 757 (1978)

33. HELWIG, E. B.:
Adenomas and the pathogenesis of cancer of the colon and rectum.
Dis. Colon Rectum 2, 5 (1959)

34. HELWIG, F. C.:
The association of benign and malignant polyps of the large intestine.
Dis. Colon Rectum 3, 343 (1960)

35. HERMANEK, P.; FRÜHMORGEN (a. G.) P.;
ALTENDORF (a. G.), A.:
Klinisch-pathologisches Register kolorektaler Polypen.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 63, 280 (1979)

36. HILL, M. J.; DRASAR, B. S.; WILLIAMS, R. E. O.:
Fecal bile acids and clostridia in patients with cancer of the large bowel.
Lancet I, 535 (1975)

37. KANEKO, M.:
Pedunculated adenomatous polyps of colon and rectum with particular reference to their malignant potential.
Mt. Sinai J. Med. 39, 103 (1972)

38. LESCHER, T. C., DOCKERTY, M. B.; JACKMAN, R. J.; BEAHRS, O. H.:
Histopathology of the larger colonic polyp.
Dis. Colon Rectum 10, 118 (1967)

39. MORSON, B. C.:
Evolution of cancer of the colon and rectum.
Cancer 34, 845 (1974)

40. MORSON, B. C.:
Factors influencing the prognosis of early cancer of the rectum.
Proc. R. Soc. Med. 59, 607 (1966)

41. MORSON, B. C.:
Precancerous and early malignant lesions of the large intestine.
Brit. J. Surg., Vol. 55, No. 10, 725 (1968)

42. MORSON, B. C.:
The polyp-cancer sequence in the large bowel.
Proc. R. Soc. Med. 67, 451 (1974)

43. MORSON, B. C.; DAWSON, I. M. P.:
Gastrointestinal Pathology.
Chapter 37 - 39, Blackwell Scientific Publications Oxford, London, Edinburgh, Melbourne (1972)

44. MORSON, B. C.; SOBIN, L. H.:
Histological typing of intestinal tumours.
International classification of tumours, No. 15
World Health Organization, Geneva 1976

45. MUTO, T.; BUSSEY, H. J. R.; MORSON, B. C.:
Pseudo-carcinomatous invasion in adenomatous polyps of the colon and rectum.
J. Clin. Pathol. 26, 25 (1973)

46. MUTO, T.; BUSSEY, H. J. R.; MORSON, B. C.:
The evolution of cancer of the colon and rectum.
Cancer 36, 2251 (1975)

47. OBERNDORFER, S.:
Die Geschwülste des Darms.
In: HENCKE, F. und LUBARSCH, O.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. IV, 3. Teil, 717 (1929)

48. ORRINGER, M. B.; EGGLESTON, J. C.:
Papillary (villous) adenomas of the colon and rectum.
Brit. J. Surg., Vol. 72, No. 3, 378 (1972)

49. ORTMAYER, M.:
Biologic characteristics of nonpalpable, nonsymptomatic, solitary polyps of the rectum.
J. Nat. Cancer Inst. 7, 387 (1947)

50. POTET, F.; SOULLARD, J.:
Polyps of the rectum and colon.
Gut 12, 468 (1971)

51. REDDY, B. S.; SHERMA, C.; DERBY, L.; LAAKSO, K.; WYNDER, L.:
Metabolic epidemiology of large bowel cancer. Fecal mutagens in high and low-risk population for colon-cancer.
Mut. res. 72, 511 (1980)

52. SCHMIEDEN, V.; WESTHUES, H.:
Zur Klinik und Pathologie der Dickdarmpolypen und deren klinische und pathologisch-anatomische Beziehung zum Dickdarmkarzinom.
Dtsch. Z. Chir. 202, 1 (1927)

53. SPRATT, J. S.; ACKERMAN, L. V.:
Small primary adenocarcinomas of the colon and rectum.
J.A.M.A. 179, 337 (1962)

54. SPRATT, J. S.; ACKERMAN, L. V.; MOYER, C. A.:
Relationship of polyps of the colon to colonic cancer.
Am. Surg. 148, 682 (1958)

55. SWINTON, N. W.; WARREN, S.:
Polyps of the colon and rectum and their relation to malignancy.
J.A.M.A. 113, 1927 (1939)

56. WELCH, C. E.:
Management of polypoid deseases.
Cancer 28, 145 (1971)

57. WESTHUES, H.:
Die pathologisch-anatomischen Grundlagen der Chirurgie des Rektumkarzinoms.
Thieme, Leipzig 1934

58. WIEBECKE, B.; BRANDTS, A.; EDER, M.:
Epithelial proliferation and morphogenesis of hyperplastic adenomatous and villous polyps of the human colon.
Virchows Arch. A 364, 35 (1974)

59. WIEBECKE, B.; KREY, U.; LÖHRS, U.; EDER, M.:
Morphological and autoradiographical investigations on experimental carcinogenesis and polyp development in the intestinal tract of rats and mice.
Virchows Arch. A 360, 179 (1973)

60. WIEBECKE, B.; LÖHRS, U.; BRANDTS, A.; EDER, M.:
Vergleichende tierexperimentelle und bioptische Untersuchungen zur Morphogenese der Dickdarmpolypen. Verh. Dtsch. Ges. Path. 53, 239 (1969)

61. WIEBECKE, B.; LÖHRS, U.; GIMMY, J.; EDER, M.:
Erzeugung von Darmtumoren bei Mäusen durch 1,2 Dimethylhydrazin.
Z. Ges. Exp. Med. 149, 277 (1969)

62. WOOD, D. A.:
Tumors of the intestines.
Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D. C. (1967)

63. WYNDER, E. L.; REDDY, B. S.:
Dietary fat and colon cancer.
Nat. Cancer Inst. 54, 7 (1975)

Herrn Prof. Dr. M. Eder danke ich ganz besonders für die Überlassung des Themas, die äußerst großzügige Betreuung und die ausgezeichneten Arbeitsmöglichkeiten in seinem Institut.

LEBENSLAUF

Am 2. Juli 1952 wurde ich als älteste Tocher des Lehrers Josef Maier und seiner Frau Walburga, geb. Wittmayr, in Donauwörth, Kreis Donau-Ries (Bayern), geboren.

Nach vier Grundschuljahren in Huisheim, Kreis Donau-Ries, und Ehekirchen, Kreis Neuburg-Schrobenhausen, von September 1958 bis August 1962 trat ich im September 1962 in das Max-Josef-Stift, ein neusprachliches Gymnasium in München, ein und legte dort im Juni 1971 die Reifeprüfung ab.

Von September 1971 bis März 1972 war ich als Schwesternhelferin am Klinikum Rechts der Isar in München auf der chirurgischen Station tätig.

Ab April 1972 bis März 1974 besuchte ich die staatliche Lehranstalt für med.-techn. Assistentinnen am Max-von-Pettenkofer-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München und leistete anschließend ein halbjähriges Praktikum am Pathologischen Institut der Universität ab.

Nach zweisemestrigem Studium der Geschichts- und Kunstwissenschaften in München konnte ich hier im Herbst 1975 das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität aufnehmen.

Am 29. September 1977 heiratete ich Dr. med. Michael Düwel.

Nach zwölfsemestrigem Medizinstudium bestand ich am 26. November 1981 die Ärztliche Prüfung.